

WIRKUNG VON CEREBROLYSIN^R
AUF DIE WACHSTUMSHORMONFREISETZUNG

Hans M. Kuhn

1977

Dissertations- und Fotodruck Anneliese SCHUBERT
8 München 5 • Corneliusstraße 21 • Tel.: 268177

Aus der Psychiatrischen Klinik der
Universität München
Direktor: Prof. Dr. H. Hippus

Wirkung von Cerebrolysin^R auf die Wachstumshormonfreisetzung

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Hans M. Kuhn

aus

Amberg i. d. Oberpfalz

München 1977

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin der Universität
München.

Berichterstatter: Prof. Dr. N. Matussek

Mitberichterstatter: Prof. Dr. H. Hippus

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 26. 7. 1977



Gewidmet

meinem Vater, Dr. med. Eugen Kuhn,

meinem Großvater, Dr. med. Anton Bergmann



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555626_0059

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1 EINLEITUNG	1
1.1 Cerebrolysin ^R	2
1.1.1 Chemische Zusammensetzung	2
1.1.2 Wirkungsweise und Indikationen	3
1.2 Wachstumshormon	5
1.2.1 Chemie, Stoffwechselwirkungen und Regulation des Wachstumshormons	5
1.2.2 Stimulierende Faktoren für die Freisetzung von Wachstumshormon	7
2 PROBLEMSTELLUNG UND ZIELSETZUNG DER ARBEIT	8
3 MATERIAL UND METHODEN	9
3.1 Versuchspersonen	9
3.2 Versuchsaufbau und -durchführung	11
3.3 Glucosebestimmung	12
3.4 Bestimmung der Wachstumshormonkonzentration	12
4 ERGEBNISSE	15
4.1 Wachstumshormonausschüttung bei einer Dosierung von 1 ml Cerebrolysin ^R	15
4.2 Wachstumshormonausschüttung bei einer Dosierung von 3 ml Cerebrolysin ^R	21

		Seite
5	DISKUSSION	25
6	ZUSAMMENFASSUNG	27
7	LITERATURVERZEICHNIS	28
	LEBENS LAUF	

1 EINLEITUNG

Klinisch-biochemische Untersuchungen an depressiven Patienten weisen zunehmend darauf hin, daß bei der Depression eine Störung im Stoffwechsel der Neurohormone Serotonin und Noradrenalin vorliegt (19). Daher sind immer wieder Therapieversuche mit den Vorstufen dieser biogenen Amine, den verschiedenen Aminosäuren wie Tryptophan, 5-Hydroxy-tryptophan (= 5-HTP), Dihydroxy-phenylalanin (=DOPA) und Phenylalanin unternommen worden.

In jüngster Zeit zeigte sich, daß vor allem 5-HTP (21) aber auch Phenylalanin zur Behandlung depressiver Patienten herangezogen werden kann (5). Neben einer Reihe anderer Aminosäuren sind Tryptophan und Phenylalanin auch in einem enzymatisch gewonnenen Hydrolysat aus Schweinehirn - Cerebrolysin^R - enthalten. Böhme berichtet von einem antidepressiven Effekt dieses Hydrolyсата, da es Antidepressiva vom Imipramin- oder Amitryptilintyp verstärkt. Dabei zeigte sich der antidepressive Effekt nach 10 bis 28 ($\bar{x} = 20,3$) intramuskulärer Injektionen von 1 ml Cerebrolysin^R (2).

Andererseits sind Aminosäuren in der Lage bei gesunden Probanden Wachstumshormon (somatotropes Hormon = STH) freizusetzen (20, 23) während die STH-Freisetzung nach Hypoglykämie (4, 26) und Amphetamin (17) bei endogenen Depressiven signifikant niedriger ist als bei psychisch gesunden Versuchspersonen. Da eine direkte Beziehung zwischen STH-Freisetzung und endogener Depression zu bestehen scheint, gewinnen neuroendokrinologische Untersuchungen von STH in der biologischen Psychiatrie immer mehr Bedeutung. In diesem Zusammenhang sollte in einer ersten Untersuchung an gesunden, freiwilligen Probanden geklärt werden, ob eine einmalige intravenöse Applikation von Cerebrolysin^R einen Stimulus für eine STH-Freisetzung darstellt.

1.1 Cerebrolysin^R

1.1.1 Chemische Zusammensetzung

Cerebrolysin^R +) ist ein enzymatisches Hydrolysat, das durch vorsichtig gesteuerten Abbau aus Schweinehirn gewonnen wird. Es enthält in wässriger Lösung freie Aminosäuren sowie niedermolekulare Aminosäuresequenzen vom Typ der Oligopeptide, jedoch keine Eiweiße. Diese Lösung ist so eingestellt, daß 1 ml Cerebrolysin^R 1 g Hirnsubstanz entspricht, bezogen auf den Aminosäuregehalt. Mit Hilfe verschiedener chromatographischer Analysemethoden können 18 verschiedene Aminosäuren nachgewiesen werden.

In 1 ml Cerebrolysin^R sind enthalten:

3,00 mg Alanin	1,50 mg Glykokoll
0,25 mg Arginin	1,30 mg Histidin
3,00 mg Asparaginsäure	2,00 mg Isoleucin
0,06 mg Cystin	6,00 mg Leucin
4,50 mg Glutaminsäure	6,00 mg Lysin
0,50 mg Methionin	0,30 mg Threonin
2,00 mg Phenylalanin	0,50 mg Tryptophan
2,00 mg Prolin	1,20 mg Tyrosin
0,30 mg Serin	2,00 mg Valin

Diesem Gemisch aus Aminosäuren wird ein spezieller organotroper Effekt auf das Gehirn zugeschrieben (12).

Dieser soll im Folgenden beschrieben und begründet werden.

+) Hersteller in der Bundesrepublik Deutschland:

Chemische Werke Minden GmbH, 495 Minden

1.1.2 Wirkungsweise und Indikationen

Nach Passieren der Bluthirnschranke werden die Aminosäuren wieder zu spezifischem Zelleiweiß synthetisiert. Das Zelleiweiß wird ständig erneuert; das bedeutet, daß ein reger Austausch von Aminosäuren zwischen Plasma und Gehirn stattfinden muß. Dieser ständige Wechsel zwischen Auf- und Abbau kann mit radioaktiv markierten Aminosäuren nachgewiesen werden. Dabei beträgt die Halbwertszeit der Aminosäuren im Gehirn weniger als 60 Minuten (29). Außerdem beträgt die arteriovenöse Differenz der Aminosäurenkonzentration 5 %, woraus auf eine direkte Verwertung der Aminosäuren in den Gehirnzellen geschlossen werden kann (15). Da Aminosäuren die Bluthirnschranke passieren können und im Gehirn verwertet werden, bietet sich Cerebrolysin^R in seiner Zusammensetzung für die Unterstützung des Hirnstoffwechsels bei Insuffizienz oder Schädigung von Gehirnzellen geradezu an. Grundgedanke der Hirnhydrolysattherapie ist, daß den Gehirnzellen Aminosäuren und Peptide zum Aufbau spezifischer Gehirnproteine quantitativ und qualitativ in derselben Zusammensetzung angeboten werden, wie sie physiologischerweise benötigt werden.

Die Bedeutung der Proteine für die Hirnzelle ergibt sich aus der Tatsache, daß das Gehirn zu 10 % aus Eiweiß, zu 10 % aus Lipiden, zu 1 % aus Kohlenhydraten und zu 79 % aus Flüssigkeit besteht. Funktionell am wichtigsten sind die aus Eiweiß bestehenden Strukturen: Die Nervenzellen mit ihren Neuriten, Dendriten, Enzymsystemen, Mitochondrien, Ribosomen sowie sonstigen Zellorganellen.

Somit ergeben sich als Indikationen für eine Cerebrolysin^R-Therapie alle Formen cerebraler Leistungsschwäche, die als Folge einer reversiblen Schädigung von Gehirnzellen angesehen werden kann.

Dies sind z.B. Hirntraumen, Infektionen, Intoxikationen, geistige und körperliche Überlastung.

Über die Wirksamkeit von Cerebrolysin^R liegen mehrere klinische sowie tierexperimentelle Studien vor (11). Die klinische Wirkung von Cerebrolysin^R besteht in einem leistungssteigernden Effekt bei verschiedenen Formen von Leistungsinsuffizienz (Konzentrationsschwächen, Merkschwächen, geistige Retardierung) und vegetativen Erschöpfungszuständen sowie der eingangs schon erwähnten antidepressiven Wirkung im Zusammenhang mit Antidepressiva vom Imipramin- bzw. Amitryptilintyp (1, 9, 10, 13, 16, 18).

Tierexperimentelle Studien von Wanderka berichten über eine Aktivierung der Cerebralfunktion sowie besseres Sozialverhalten bei Tieren nach Cerebrolysinapplikation gegenüber unbehandelten Kontrollgruppen (32).

Ausgangspunkt für die vorliegende Arbeit waren neben dem antidepressiven Effekt von Cerebrolysin^R die Ergebnisse von Sommer und Quandt, die nach Cerebrolysin^R-Injektion bei jungen Ratten eine frühzeitige Differenzierung der Rindenzellen sowie eine beschleunigte Ausbildung einzelner Zellelemente wie Mitochondrien und Ribosomen gegenüber unbehandelten, altersentsprechenden Kontrolltieren aus dem gleichen Wurf fanden. Die Nervenzellen der einzelnen Rindenschichten zeigten sich differenzierter. Man fand eine deutliche Aktivierung der Mitochondrien, die auf eine funktionelle Steigerung der Stoffwechselvorgänge hinwiesen.

Die elektronenoptischen Untersuchungen der Adenohypophyse der behandelten Ratten ergab, daß die Bildung der Sekretgranula durch die Verabreichung von Cerebrolysin^R stark angeregt wurde, wobei die quantitative Zunahme der Sekretgranula in direkter Beziehung zur Dosierung von Cerebrolysin^R stand. Aus diesen Befunden konnte man schließen, daß die parenterale Gabe von Cerebrolysin^R die Proteinsynthese bei gleichzeitiger Aktivierung der Atmungskette

der Nervenzellen stimuliert und die Funktionsstrukturen der Hypophyse beeinflusst. Zusätzlich wurde bei den jungen Ratten nach längerer Cerebrolysinbehandlung eine deutliche Gewichtszunahme beobachtet (30).

Wie erklären sich diese Befunde?

Sind sie Folge einer Wachstumshormonausschüttung und seiner anabolen Wirkung oder kommen sie durch direkten Einbau des Aminosäurengemisches und seine stoffwechselaktive Wirkung zustande?

Zeigen die im Cerebrolysin^R enthaltenen Peptide vergleichbare Wirkungen mit denen des somatotropen Releasing-Faktors?

Bevor auf diese Fragen eingegangen wird, ganz allgemein eine kurze Darstellung über die Physiologie des Wachstumshormons mit Hinweisen auf stimulierende Faktoren für die Freisetzung von STH beim Menschen.

1.2 Wachstumshormon

1.2.1 Chemie, Stoffwechselwirkungen und Regulation des Wachstumshormons

Das Wachstumshormon ist ein Polypeptid. Es besteht aus 191 Aminosäuren und hat ein Molekulargewicht von 21500. Es ist streng artspezifisch, das heißt tierisches STH zeigt beim Menschen keine Wirkung. Das Wachstumshormon wird in den eosinophilen Zellen des Hypophysenvorderlappens gebildet, gespeichert und von dort in die Blutbahn abgegeben. Im Blut kann der STH-Spiegel mit Hilfe einer radioimmunochemischen Methode, die noch näher erläutert wird, auf Bruchteile eines Nanogramms (ng) pro ml Plasma genau bestimmt werden (31). Der basale Wert bei Erwachsenen schwankt zwischen 0 und 3 ng/ml Plasma. Er ist bei

Frauen im allgemeinen etwas höher als bei Männern (8).

Das Wachstumshormon wirkt auf die Eiweißsynthese, indem es das Eindringen von Aminosäuren in die Zellen, auch in die der Muskulatur, fördert. Dies zeigt sich an einer Abnahme von Aminosäuren und Harnstoff im Serum. Das STH bewirkt z.B. bei Ratten aber auch beim Menschen eine Zunahme der Muskelmasse durch Anregung der Kernteilungen mit entsprechender Erhöhung des Gehaltes an Desoxyribonukleinsäure (3).

Außerdem erhöht das Wachstumshormon den Spiegel der freien Fettsäuren, die aus Fettzellen kommen. Es wirkt also lipolytisch und ist daher ein Antagonist zum Insulin. Gleichzeitig reizt das STH das Pankreas zur Abgabe von Insulin. Dies kann zu einer Schädigung der β -Zellen des Pankreas und dadurch zum hypophysären Diabetes führen (31).

Die Regulation und Kontrolle der STH-Ausschüttung aus dem Hypophysenvorderlappen erfolgt durch den Hypothalamus.

Der Hypothalamus schüttet ein Peptidhormon aus, den sogenannten Somatotropin-Releasing-Faktor (SRF). Dieses Peptidhormon gelangt über das hypophysäre Pfortadersystem zum Hypophysenvorderlappen und bewirkt dort die Ausschüttung von STH (6).

Auf welche Weise die Ausschüttung von SRF im Hypothalamus bewirkt wird, ist noch unbekannt. Bekannt sind jedoch eine Reihe von Reizen, die peripher einen Anstieg des STH-Plasmaspiegels hervorrufen und wahrscheinlich über den Hypothalamus wirken.

1.2.2 Stimulierende Faktoren für die Freisetzung von Wachstumshormon

Reize, die zu einer gesteigerten STH-Sekretion führen, können in 3 Hauptgruppen eingeteilt werden:

1. Abnahme des Substrates für die Energieproduktion in den Zellen z.B. durch Hypoglykämie nach Insulingabe (25) oder Fasten über eine Dauer von 24 Stunden und länger (22).
2. Streß in verschiedener Form z.B. physischer Streß durch Elektroschocks und Traumen (28).
3. Erhöhung des Aminosäurenspiegels durch proteinreiche Diät und Infusion von Arginin (23) und andere Aminosäuren wie Histidin, Lysin, Phenylalanin, Leucin, Valin, Methionin und Threonin.

Neben den genannten Stimuli soll auch Nikotin eine STH-freisetzende Wirkung bei jungen Rauchern haben (27). Im Tierexperiment mit Ratten zeigte sich jedoch eine verminderte STH-Freisetzung (14).

Eine streng spezifische Wirkung der genannten Aminosäuren ist jedoch umstritten, da auch infundierte Kochsalzlösungen einen STH-Anstieg verursachen (20).

Da diesen Aminosäuren ein stimulierender Effekt auf die STH-Sekretion zugeschrieben wird und alle aufgeführten Aminosäuren im Gehirnhydrolysat Cerebrolysin^R enthalten sind, könnte nach parenteraler Gabe eine Stimulation der STH-bildenden Zellen und eine Sekretion erwartet werden, wie dies im Tierversuch von Sommer und Quandt der Fall war.

2 PROBLEMSTELLUNG UND ZIELSETZUNG DER ARBEIT

Es ist grundsätzlich schwierig, tierexperimentelle Befunde auf menschliche Verhältnisse zu übertragen. Besonders jedoch im Bereich der Hirnforschung, da es sich aus ethischen Gründen verbietet, am lebenden menschlichen Gehirn Eingriffe zu Versuchszwecken vorzunehmen. So bleibt nur die Annahme, daß Cerebrolysin^R im menschlichen Gehirn die selben Effekte zeigt wie im Tierversuch. Im vorliegenden Fall sollte die Wirkung von Cerebrolysin^R auf die STH-produzierenden Zellen der Hypophyse untersucht werden. Nach den Befunden von Sommer und Quandt müßte sich nach parentaler Cerebrolysin^R-Injektion der STH-Spiegel im Blut deutlich über seinen Basalwert von 3 ng/ml Plasma erhöhen. Auch im Hinblick auf die antidepressive Wirkung sollte festgestellt werden, ob Cerebrolysin^R nach einmaliger intravenöser Injektion einen Stimulus für die STH-Freisetzung darstellt.

3 MATERIAL UND METHODEN

3.1 Versuchspersonen (Tabelle Seite 10)

Die Testgruppe bestand aus 19 Versuchspersonen, 7 männlichen und 12 weiblichen, im Alter von 19 bis 54 Jahren ($\bar{x} = 29,55$ $\delta = 8,65$).

Da eine Probandin zweimal zum Versuch erschien, konnten insgesamt 20 Versuche durchgeführt werden. Voraussetzung für die freiwillige Teilnahme am Versuch war, daß sich die Probanden, subjektiv betrachtet, gesund fühlten. Um hierfür eine Kontrolle zu haben, wurde von jeder Testperson zu jedem Versuch ein Differentialblutbild angefertigt. Außerdem mußten die Probanden frei sein von Medikamenten, mit Ausnahme der weiblichen Versuchspersonen. Von den 12 Probandinnen nahmen 8 Ovulationshemmer ansonsten keinerlei Medikamente, 1 Probandin alle vier Wochen 2 ml Vitamin B 12, 3 weder Ovulationshemmer noch andere Medikamente.

Die Testpersonen mußten ausreichend geschlafen haben, ausgeruht sein und ohne körperliche Anstrengung in die Klinik gekommen sein. Deshalb wurde den Versuchspersonen nahe gelegt, sich mit dem Auto in die Klinik fahren zu lassen. Um die Gewähr zu haben, daß die Testpersonen vor der Untersuchung ausgeruht waren, wurden sie schon eine halbe Stunde vor Versuchsbeginn in die Klinik bestellt.

TABELLE Versuchspersonen

Versuchs- nummer	Initialen der Namen	Alter	Geschlecht	Bemerkungen
1	K.M.	23	w	Ovulationshemmer
2	M.D.	27	w	Ovulationshemmer
3	B.P.	26	m	--
4	M.H.	30	m	--
5	S.H.	28	m	--
6	M.I.	29	w	Ovulationshemmer
7 ⁺	K.I.	23	w	--
8	R.I.	27	w	Ovulationshemmer
9	O.I.	40	w	Ovulationshemmer
10	M.N.	54	m	Raucher
11	L.C.	29	w	Ovulationshemmer
12	K.L.	35	w	--
13 ⁺	K.I.	23	w	--
14	E.E.	22	w	--
15	H.B.	23	w	Ovulationshemmer
16	G.A.	27	w	Ovulationshemmer
17	N.S.	36	m	--
18	T.W.	30	m	--
19	J.H.	19	w	Vit.B12, 2ml alle 4 Wo.
20	S.M.	46	m	--

Die Tabelle zeigt die Zusammensetzung der Versuchspersonen.

Die Probanden 1 - 10 erhielten 1 ml Cerebrolysin^R, die Probanden 11 - 20 erhielten 3 ml Cerebrolysin^R.

+ Versuchsperson Nr. 7 ist mit Nr. 13 identisch.

m = männlich

w = weiblich

3.2 Versuchsaufbau und -durchführung

Jeweils zwei Probanden wurden um 7.45 Uhr in die Klinik bestellt. Nach einer halben Stunde Ruhe legten sich die Probanden in ein Bett. Es wurde dann eine Braunüle der Marke Sherwood^R gelegt, anschließend der erste Leerwert abgenommen. Nach 30 Minuten folgte der zweite, 60 Minuten nach Legen der Braunüle der dritte Leerwert (= 0-Wert). Unmittelbar nach dem 0-Wert wurden bei den Versuchen Nr. 1 bis 10 jeweils 1 ml Cerebrolysin^R, bei den Versuchen Nr. 11 bis 20 jeweils 3 ml Cerebrolysin^R über die Braunüle injiziert. Es folgten nun acht weitere Blutentnahmen im Abstand von 15 Minuten, eine neunte 30 Minuten nach der achten Blutprobe. Die Blutentnahme erfolgte mit heparinisierten 10 ml - Monovetten, wobei jedesmal etwa 5 - 6 ml Blut abgezogen wurden. Insgesamt wurde den Probanden 60 bis 80 ml Blut abgenommen.

Nach der Blutabnahme kamen die Proben in einen Kühlschrank bei + 3^o C und sie wurden spätestens nach einer Stunde 15 Minuten lang zentrifugiert. Vom überstehenden Plasma wurden 2 x 0,5 ml in je ein Eppendorfgefäß einpipettiert und im Tiefkühlschrank bei - 4^o C eingefroren.

Die STH-Plasmakonzentrationsbestimmung erfolgte dann innerhalb von acht bis vierzehn Tagen nach dem Versuch.

Vor jeder Blutentnahme wurden der systolische und diastolische arterielle Blutdruck mit einer Oberarmmanschette nach Riva-Rocci und die Pulsfrequenz gemessen. Nach jeder Blutentnahme wurde sofort 1 ml physiologische Kochsalzlösung mit Heparin zum Freihalten der Braunüle injiziert. Während des Versuchs wurde ein Protokoll geführt, in dem alle physischen Reaktionen wie Wärme-, Kälte-, Geschmacksempfindungen und psychische Reaktionen wie Angst, Freude und Stimmungslage mit Zeitangabe festgehalten wurden. Eine Voraussetzung für die Auswertung eines jeden Versuchs war

der dritte Leerwert = 0-Wert. Er mußte kleiner als 5 ng/ml sein. Versuche mit einem 0-Wert über 5 ng/ml wurden bei der Auswertung nicht berücksichtigt.

3.3 Glucosebestimmung

Von jeder Blutprobe wurden mit einer Blutzuckerkapillare genau 100 Mikroliter (μ l) Vollblut entnommen, in ein bereits 1 ml Uranylacetat enthaltenes Eppendorfgefäß ausgeblasen und mehrmals durchgespült.

Die quantitative Bestimmung der Blutglucosekonzentration wurde nach der GOD-Perid-Methode durchgeführt (24).

Die Reagenzien für die Glucosebestimmung stammten von der Firma Boehringer Mannheim.

3.4 Bestimmung der Wachstumshormonkonzentration

Die Messung des STH-Plasmaspiegels erfolgte mit dem Radioimmuno-assay-Kit (RIA) der Firma Isotopen-Dienst-West.

RIA ist eine Meßmethode, welche die Bestimmung kleinster Substanzkonzentrationen im Bereich von Pikogrammengen (10^{-12} g) pro ml Plasma erlaubt. Es handelt sich dabei um eine immunologische Methode, die auf folgendem Prinzip beruht:

Menschliches Wachstumshormon (= Antigen) reagiert mit einem bestimmten Antikörper ebenso wie radioaktiv markiertes menschliches Wachstumshormon (= markiertes Antigen), da beide Moleküle gleiche antigene Eigenschaften besitzen.

Dem Testpersonenserum werden eine bestimmte Menge radioaktiv markiertem STH-Serum und eine bestimmte Menge Antiserum (= Antikörper für das unbekannte Testserum wie für das bekannte markierte Serum) zugesetzt. Das native STH konkurriert mit dem

radioaktiv markiertem STH um die freien Antikörperbindungsstellen. Nach einer bestimmten Inkubationszeit bilden sich Antigen-Antikörperkomplexe. Dabei bestimmt das native STH die Radioaktivität des Komplexes. Ist die Konzentration von nativem STH gering, so ist die Aktivität des Komplexes groß, da überwiegend radioaktives STH gebunden wurde. Umgekehrt muß die Aktivität sehr klein werden, wenn überwiegend natives STH im Antigen-Antikörperkomplex und in der Lösung vorhanden ist. Bevor jedoch die Antigen-Antikörperkomplexaktivität gemessen werden kann, muß der Komplex von der übrigen Lösung getrennt werden. Dabei kann man sich verschiedener Trennungsvorfahren bedienen.

Im vorliegenden Fall geschah dies mit Hilfe der Doppelantikörper - Präzipitationsmethode. Dabei wird ein zweiter Antikörper zugegeben. Dieser ist gegen den ersten Antikörper gerichtet und reagiert mit diesem spezifisch im Sinne einer Präzipitation. Das Präzipitat enthält das gesamte gebundene Antigen und wird durch Filtrieren vom freien Antigen getrennt. Für die Bestimmung unbekannter STH-Serumkonzentrationen muß zuerst eine Eichkurve mit Hilfe einer Standardlösung bekannter STH-Konzentrationen erstellt werden. Die Standardlösung wird auf verschiedene Konzentrationen verdünnt. Gleiche Mengen dieser Lösungen werden mit einer genormten Menge einer radioaktivmarkierten STH-Lösung versetzt und mit einer ebenfalls genormten Menge von Antikörpern inkubiert. Die Radioaktivität aller Lösungen muß gleich sein, da die radioaktive Menge gleich ist. Die Antigen-Antikörperkomplexe sind jedoch unterschiedlich aktiv, da die verschiedenen Lösungen mit nativem STH verschieden konzentriert sind und somit die Komplexe unterschiedlich viel natives STH aufweisen. Diese unterschiedliche Aktivität läßt sich nach Trennung mit einem empfindlichen Zählgerät messen.

Mit den erhaltenen Werten kann man eine Standardkurve aufstellen,

wobei einer bekannten Ausgangskonzentration an STH auf der Abszisse der Quotient gesamte Aktivität : gebundene Aktivität auf der Ordinate zugeordnet wird. Hat man die Standardkurve, so läßt sich daraus über dem errechneten Quotienten für die einzelnen Proben die dazugehörige STH-Konzentration auf der Abszisse ablesen (7).

Alle unbekannten Seren wurden dreifach bestimmt. Die Werte der Standardkurve wurden aus einer Doppelbestimmung errechnet. Als markiertes Antigen wurde mit J^{125} ($= \frac{125}{53} J$) versetztes STH verwendet. Die Aktivitäten wurden mit dem Gamma Sample Counter GTL 300-500 der Firma Wallac gemessen.

Anmerkung: Die STH-Bestimmungen wurden von Frau Baarfüsser im Labor der Abteilung für Neurochemie der Psychiatrischen Klinik durchgeführt.

4 ERGEBNISSE

4.1 Wachstumshormonausschüttung bei einer Dosierung von 1 ml Cerebrolysin^R

Von 10-Versuchen konnten 9 ausgewertet werden. Bei 3 von diesen 9 verbleibenden Versuchspersonen ergab sich nach Cerebrolysin-injektion ein deutlicher STH-Anstieg über den 0-Wert um 13,7 ng/ml, 7,95 ng/ml und 7,09 ng/ml. Die dazugehörigen absoluten Werte waren 15,5 ng/ml, 8,1 ng/ml und 7,2 ng/ml. Glucosespiegel, Pulsfrequenz und Blutdruck blieben konstant bzw. schwankten im Rahmen des physiologischen und fehlerhaften Bereichs. Das Maximum der STH-Ausschüttung ergab sich nach 60 Minuten (Abb. 1, Seite 16), 105 Minuten (Abb. 2, Seite 17) und 45 Minuten (Abb. 3, Seite 18).

Die verbleibenden 6 Versuchspersonen zeigten nach Cerebrolysin-injektion keine Freisetzung von STH, die über den Basalwert von 5 ng/ml hinausging. Puls, Blutdruck und Glucosekonzentration unterlagen minimalen Schwankungen, die sich im Meßfehlerbereich befanden (Abb. 4, Seite 19).

Bemerkenswert ist das Ergebnis vom Versuch Nr. 10, da der Proband seit Jahren Raucher ist und während des Versuchs fünf Zigaretten rauchte. Trotzdem zeigte er keinerlei STH-Ausschüttung. Sein STH-Spiegel bewegte sich zwischen 0,20 ng/ml und 0,75 ng/ml (Abb. 5, Seite 20). Dieser Befund steht im Widerspruch zu den Ergebnissen von Sandberg et al., die bei jungen männlichen Rauchern eine signifikante STH-Ausschüttung gefunden haben (27).

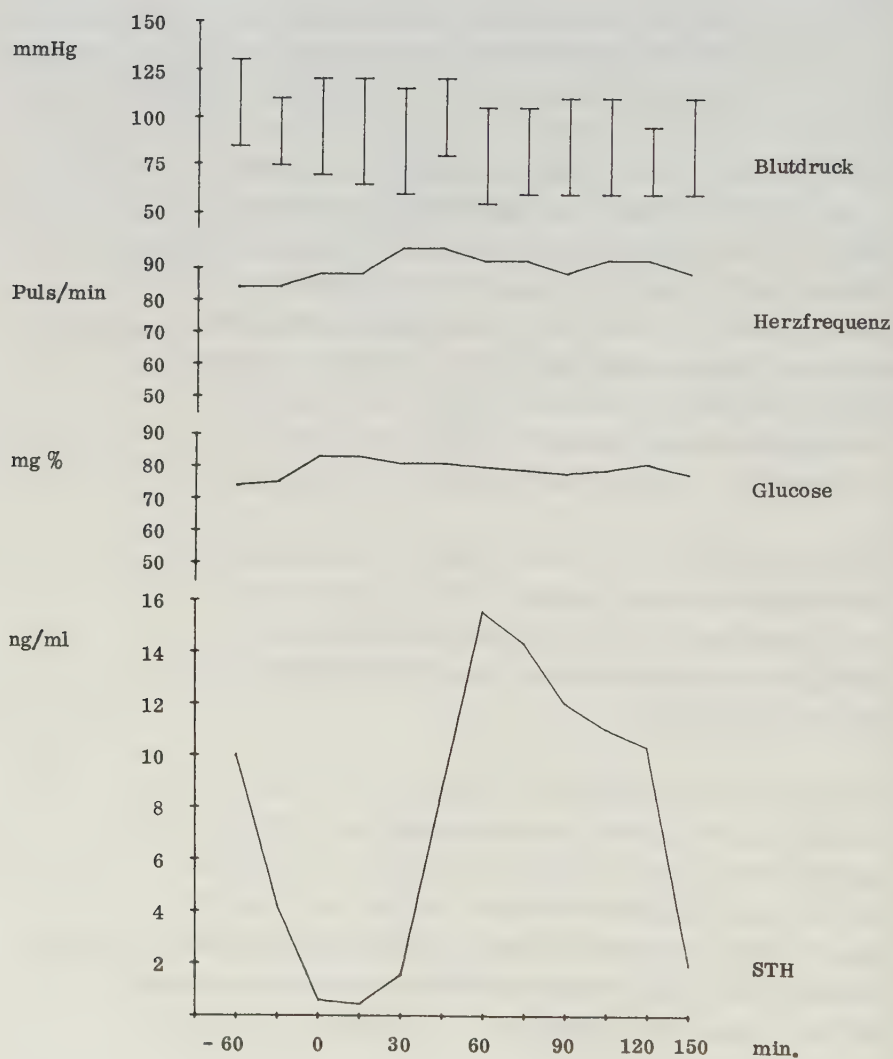


Abb. 1

Verlauf der STH-Plasmakonzentration, Glucosekonzentration, Herzfrequenz und Blutdruckwerte bei Versuch Nr. 1 mit 1 ml Cerebrolysin^R.

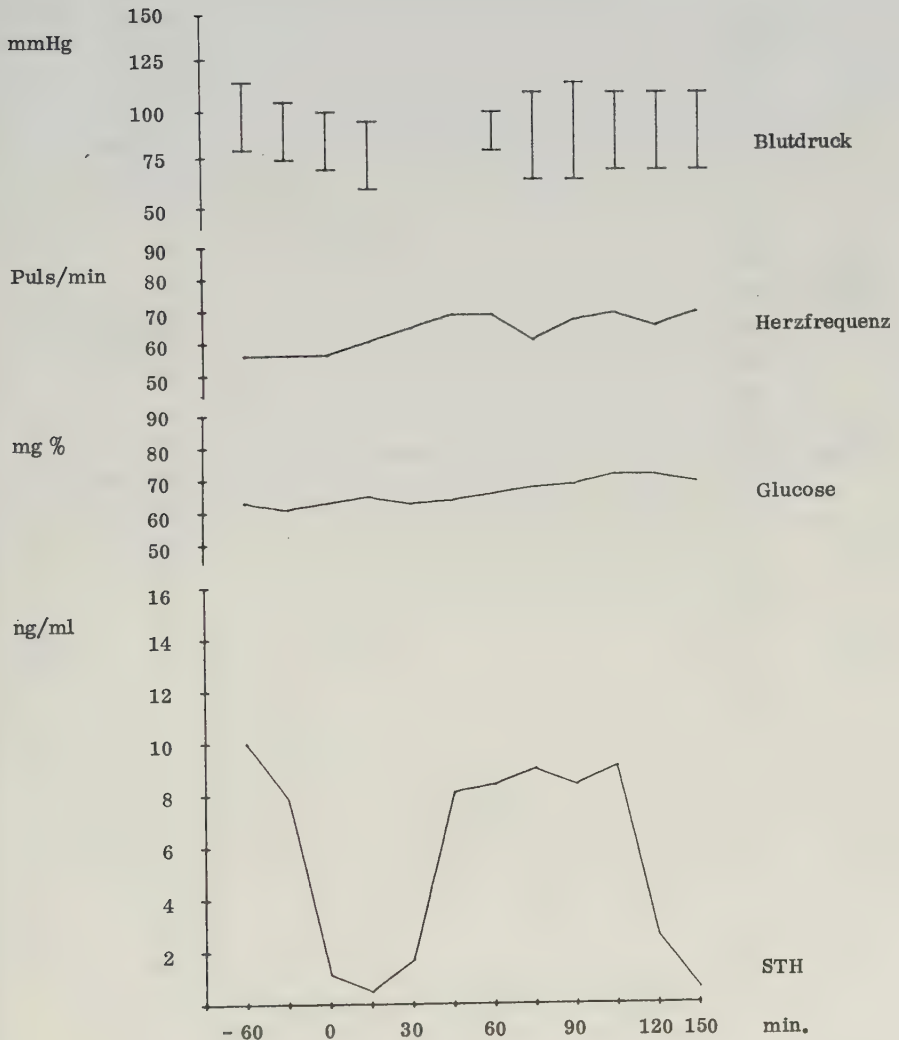


Abb. 2

Verlauf der STH-Plasmakonzentration, Glucosekonzentration, Herzfrequenz und Blutdruckwerte bei Versuch Nr. 2 mit 1 ml Cerebrolysin^R. Die Blutdruckwerte zur Zeit 30 und 45 waren nicht meßbar, da die Brauntüle neu gelegt werden mußte.

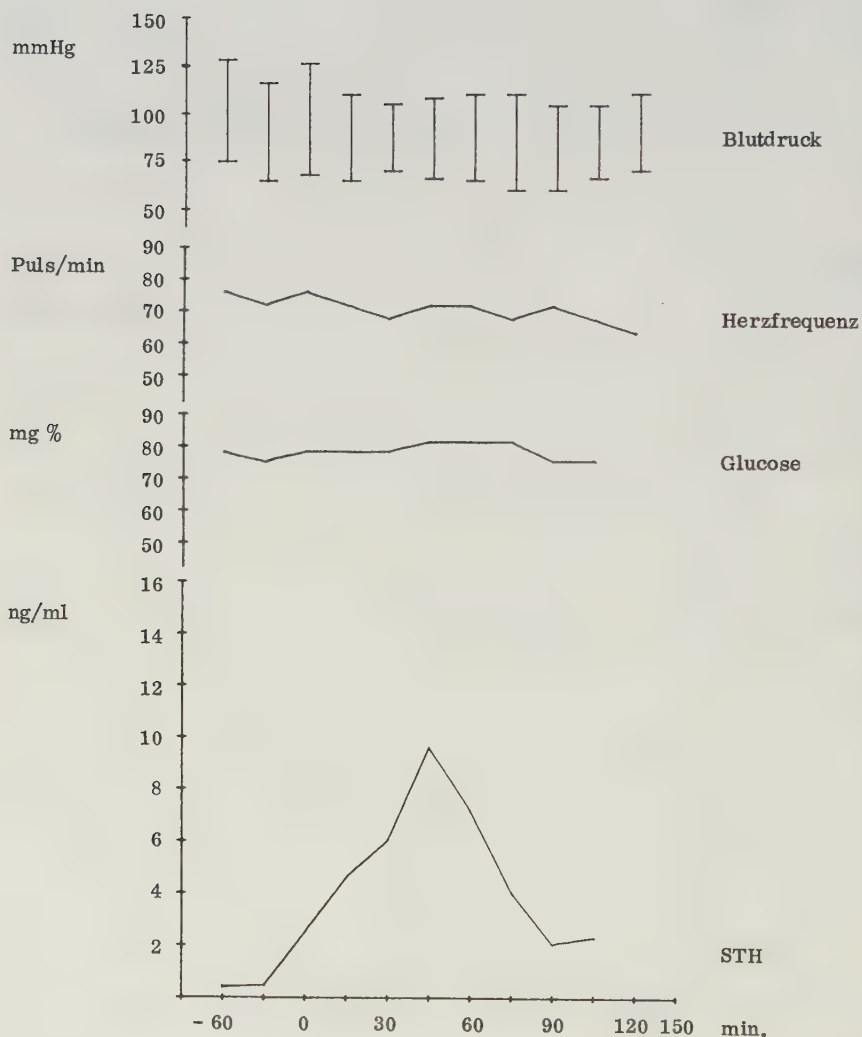


Abb. 3

Verlauf der STH-Plasmakonzentration, Glucosekonzentration, Herzfrequenz und Blutdruckwerte bei Versuch Nr. 5 mit 1 ml Cerebrolysin^R. Der Versuch mußte zur Zeit 105 abgebrochen werden, da aus der Braunüle kein Blut mehr zu gewinnen war.

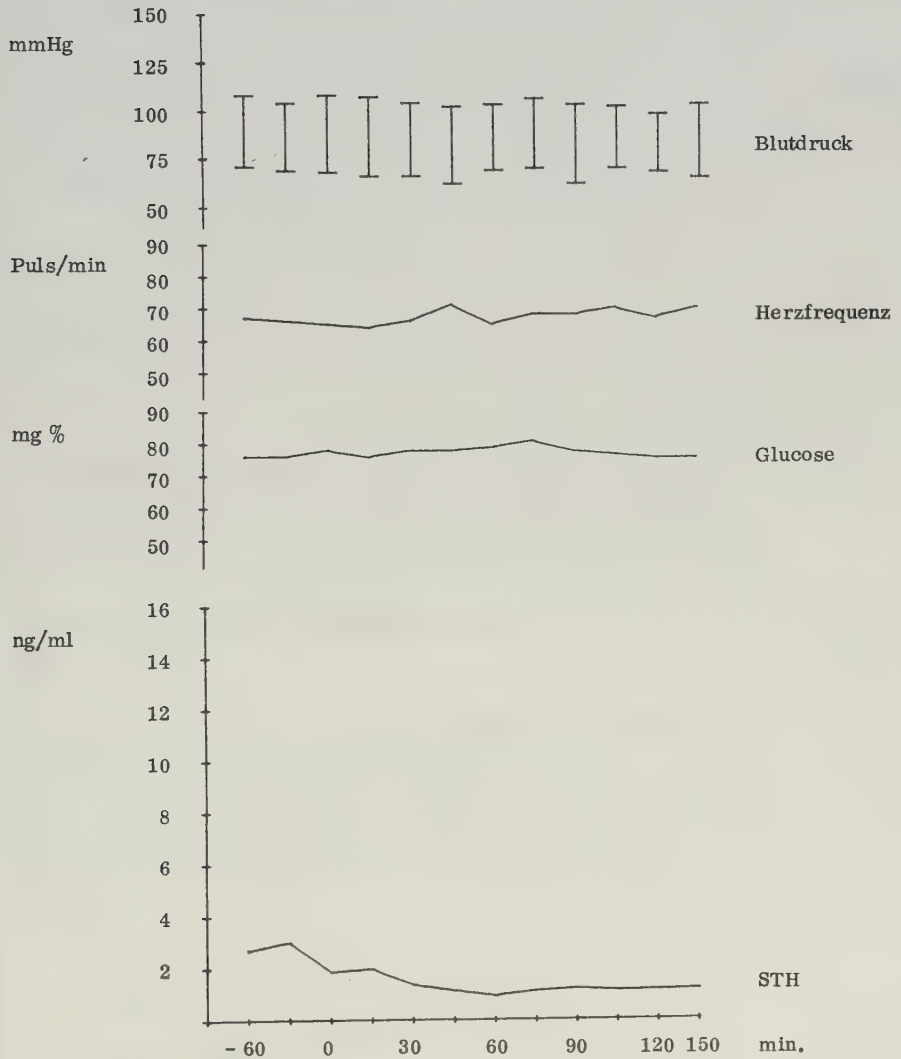


Abb. 4

Verlauf der Mittelwerte der STH-Plasmakonzentration, Glucosekonzentration, Herzfrequenz und Blutdruckwerte von 6 Probanden mit 1 ml Cerebrolysin^R, die keine Freisetzung von STH über den Basalwert von 5 ng/ml zeigen.

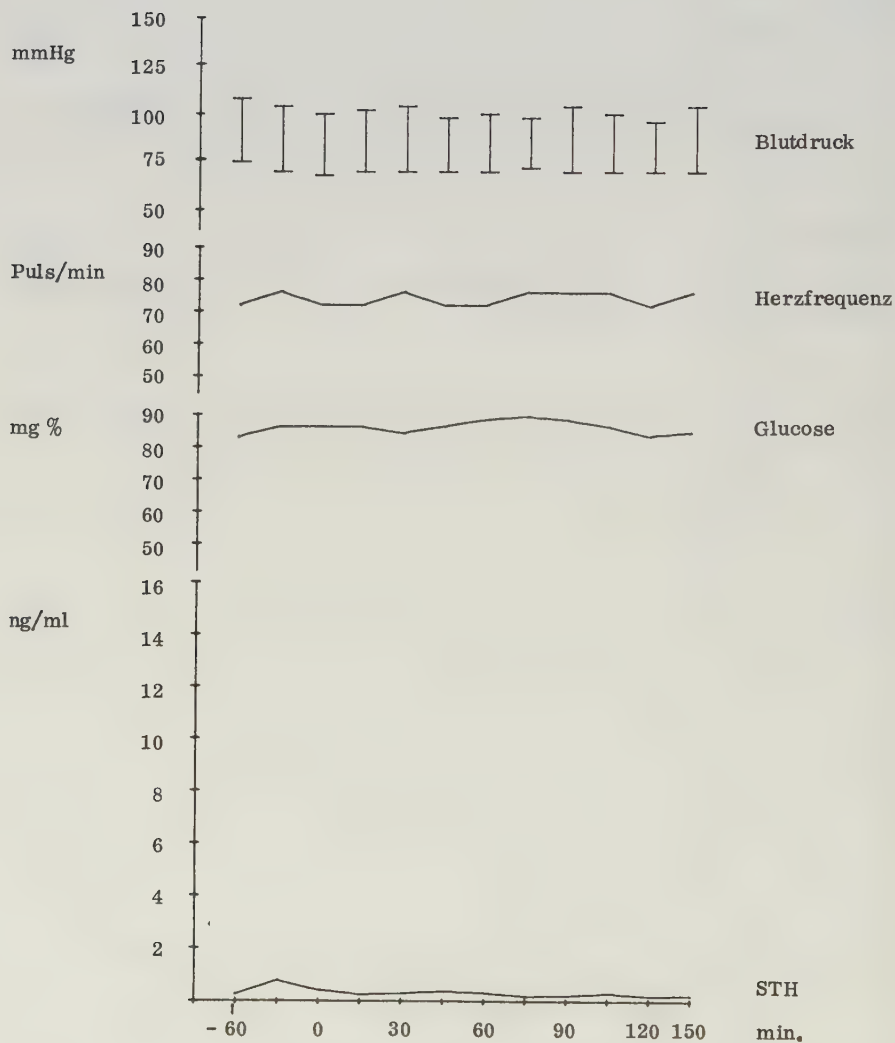


Abb. 5 Verlauf der STH-Plasmakonzentration, Glucosekonzentration, Herzfrequenz und Blutdruckwerte bei Versuch Nr. 10 mit 1 ml Cerebrolysin^R.

4.2 Wachstumshormonausschüttung bei einer Dosierung von 3 ml Cerebrolysin^R

Von 10 Versuchen konnten 8 ausgewertet werden. Von diesen 8 Probanden zeigten 2 eine STH-Ausschüttung. Im Versuch Nr. 14 begann der STH-Anstieg nach 105 Minuten und erreichte nach weiteren 45 Minuten mit 13,7 ng/ml sein Maximum. Die Ausschüttung korrelierte zu diesem Zeitpunkt mit einer Unruhe und Nervosität, die von der Versuchsperson angegeben wurde. Zur selben Zeit erhöhte sich die Herzfrequenz von 64/min auf 72/min. Blutdruck und Glucosekonzentration schwankten nur minimal im Fehlerbereich (Abb. 6, Seite 22).

Im Versuch Nr. 18 ergab sich eine STH-Antwort von 11 ng/ml gegenüber dem 0-Wert (= 0,3 ng/ml). Dabei ging auch diesem Gipfel eine psychische Erregung voraus, bedingt durch eine heftig geführte Debatte mit der Versuchsperson im Nachbarbett. Puls, Glucosekonzentration und Blutdruck zeigten keine nennenswerte Änderung (Abb. 7, Seite 23).

Die restlichen 6 Versuchspersonen ließen jeglichen STH-Anstieg nach Injektion von Cerebrolysin^R vermissen. Auch hier lagen die Glucosekonzentration, Pulsfrequenz und Blutdruckwerte im normalen physiologischen Bereich und zeigten nur minimale Schwankungen (Abb. 8, Seite 24).

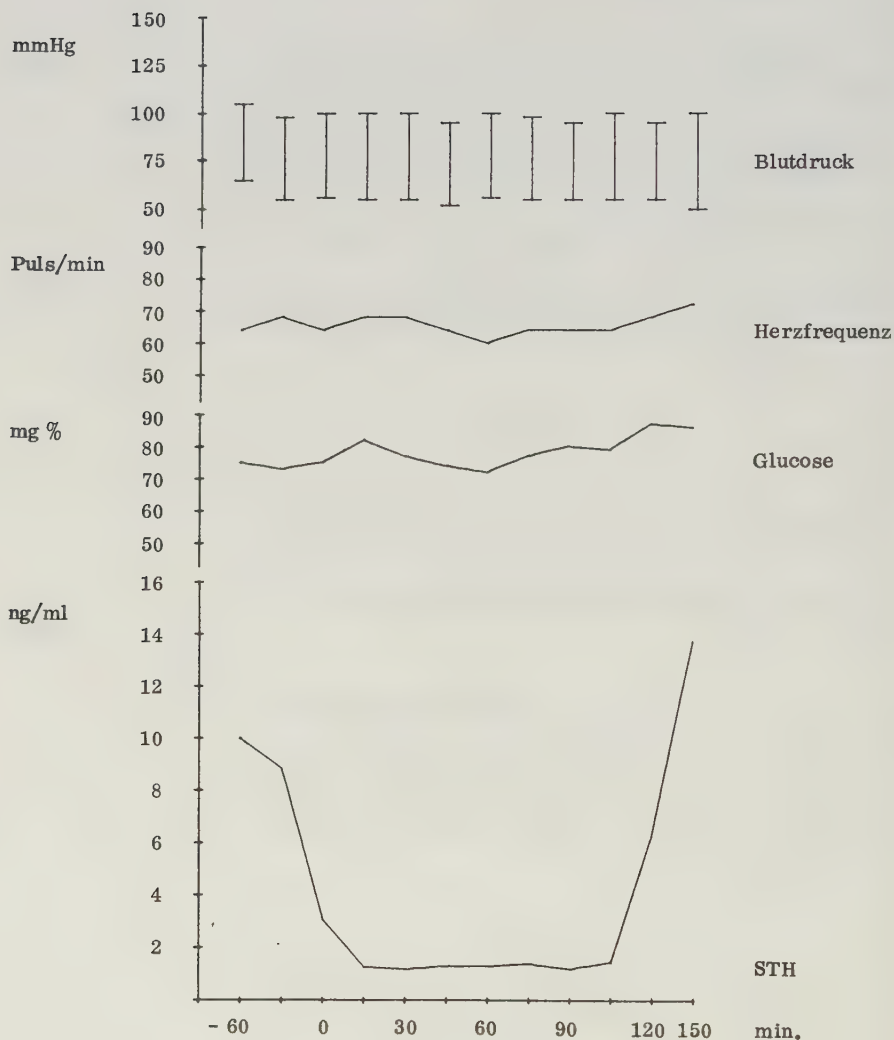


Abb. 6

Verlauf der STH-Plasmakonzentration, Glucosekonzentration, Herzfrequenz und Blutdruckwerte bei Versuch Nr. 14 mit 3 ml Cerebrolysin^R.

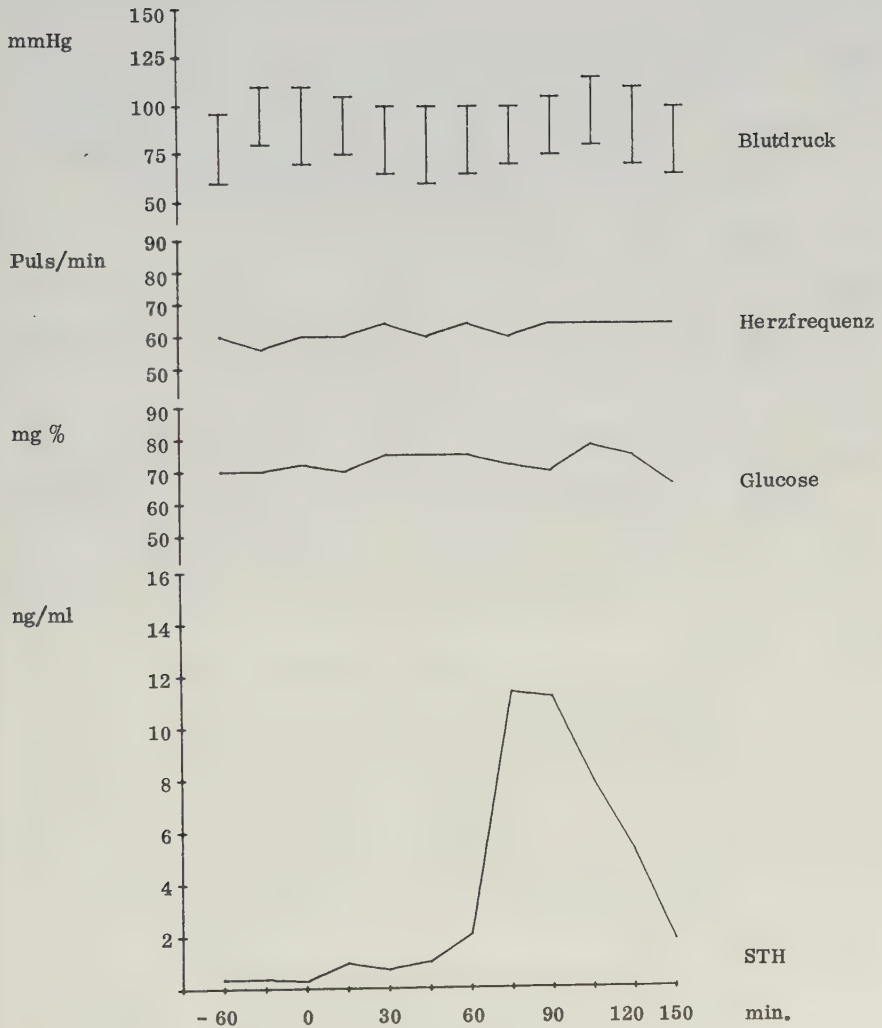


Abb. 7

Verlauf der STH-Plasmakonzentration, Glucosekonzentration, Herzfrequenz und Blutdruckwerte bei Versuch Nr. 18 mit 3 ml Cerebrolysin^R.

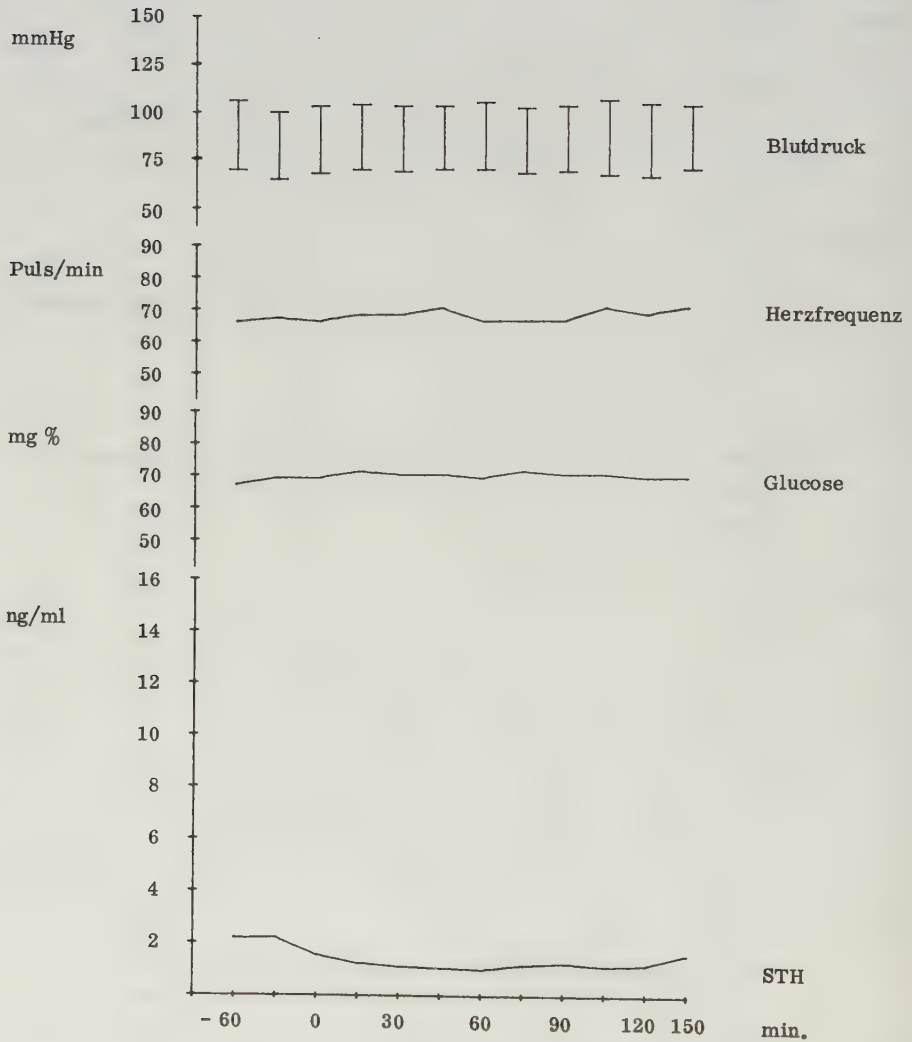


Abb. 8

Verlauf der Mittelwerte der STH-Plasmakonzentration, Glucosekonzentration, Herzfrequenz und Blutdruckwerte von 6 Probanden mit 3 ml Cerebrolysin^R, die keine Freisetzung von STH über den Basalwert von 5 ng/ml zeigen.

5 DISKUSSION

Lediglich 5 von 17 Versuchspersonen zeigten nach intravenöser Applikation von 1 bzw. 3 ml Cerebrolysin^R einen Anstieg des STH-Plasmaspiegels über den Basalwert von 5 ng/ml. Von diesen 5 STH-Freisetzung sind 3 jedoch sehr fraglich, da in einem Fall (Versuch Nr. 2) die Probandin während des Versuchs im Zeitraum von eineinhalb Stunden viermal gestochen werden mußte, weil die Braunüle paravenös ging, was ihr Schmerzen bereitete und damit eine Streßsituation darstellte. Dies könnte eine STH-Ausschüttung provoziert haben. Allerdings verhielten sich Puls- und Blutdruckwerte nicht streßadäquat (siehe Abb. 2, Seite 17).

Im zweiten Fall (Versuch Nr. 14) erfolgte der STH-Anstieg erst 105 Minuten nach Applikation und korrelierte mit einem Anstieg der Pulsfrequenz und einer psychischen Unruhe der Probandin, die zur Zeit 120 ihren Höhepunkt in Form von Nervosität und Raumangst erreichte, möglicherweise bedingt durch die Versuchssituation (siehe Abb. 6, Seite 22).

Ebenfalls erregungsbedingt dürfte der Anstieg im dritten Fall sein (Versuch Nr. 18), da sich die Versuchsperson während einer heftig geführten Debatte mit einer anderen Versuchsperson stark erregte. Die Diskussion begann etwa 60 bis 90 Minuten nach Versuchsbeginn, also zur Zeit 0 bis 30 (siehe Abb. 7, Seite 23).

Somit bleiben nur zwei eindeutige Ausschüttungen bei einer Applikation von 1 ml Cerebrolysin^R (Versuch Nr. 1, Abb. 1, Seite 16 und Versuch Nr. 5, Abb. 3, Seite 18).

Vergleicht man die vorliegenden Ergebnisse mit denen von Sommer und Quandt, so muß zweierlei berücksichtigt werden:

1. Im Tierversuch wurde Cerebrolysin^R an vier aufeinanderfolgenden Tagen intramuskulär bzw. subkutan verabreicht. Dadurch würde eine gewisse Kumulation erzielt. Cerebrolysin^R kommt wahr-

scheinlich in schwächerer Dosierung dafür aber längere Zeit zur Wirkung.

2. Eine STH-Freisetzung wurde nicht direkt anhand eines erhöhten Plasmaspiegels gemessen, sondern nur postuliert, da sich elektronenoptisch zahlen- und größenmäßig eine starke Zunahme der Alpha-Zellen (= somatotropes Hormon bildend) und der Beta-Zellen (= thyreotropes Hormon bildend) fand. Einige Tiere, die darüberhinaus noch mit Cerebrolysin^R behandelt wurden, zeigten eine signifikante Größen- und Gewichtszunahme.

Man könnte meinen, daß eine Zunahme der Sekretgranula kein Beweis für eine STH-Freisetzung ist. Wie erklärt sich dann die deutliche Gewichts- und Größenzunahme? Eine STH-Freisetzung müßte also voraus gegangen sein.

Auch die Verstärkung trizyklischer Antidepressiva durch Cerebrolysin^R, die Böhme beschreibt, erfolgte nicht nach einmaliger Injektion von Cerebrolysin^R. Die Zusatztherapie mit 1 ml intramuskulär injiziertem Cerebrolysin^R lag bei 10 bis 28 Applikationen. Entscheidend also auch hier die mehrfache Verabreichung von Cerebrolysin^R. Eine Erklärung dafür wäre, daß mit jeder Cerebrolysininjektion ein Reiz gesetzt bzw. hirnspezifische Aminosäuren angeboten werden, die anregend auf den Stoffwechsel und die Neurohormonproduktion der Zellen von Hypothalamus und Hypophyse wirken. Für die Anreicherung von STH in den Sekretgranula der Hypophyse sind möglicherweise eine gewisse Anzahl von Injektionen notwendig. Der Mechanismus für die Freisetzung von STH ist noch unbekannt. Ob eine größere Anzahl von Cerebrolysininjektionen den STH-Spiegel im Plasma ansteigen lassen, müßte in weiteren Versuchen geklärt werden. Eine einmalige intravenöse Injektion von Cerebrolysin^R ungeachtet seiner Dosierung von 1 bzw. 3 ml scheint dagegen als Stimulus für die STH-Freisetzung in der Regel nicht auszureichen, wie die vorliegenden Ergebnisse andeuten.

6 ZUSAMMENFASSUNG

Nachdem im Rahmen der biologischen Psychiatrie gewisse Zusammenhänge zwischen der Depression und der STH-Freisetzung bzw. dem Gehalt von Neurohormonen im Gehirn erforscht wurden, sollte in dieser Arbeit untersucht werden, ob ein Hirnhydrolysat (Cerebrolysin^R) mit psychotropen und antidepressiven Wirkungen in der Lage ist, nach einmaliger Injektion eine STH-Ausschüttung hervorzurufen. An neunzehn freiwilligen Versuchspersonen wurde diese Untersuchung mit einer Dosierung von 1 bzw. 3 ml vorgenommen. Davon konnten siebzehn Versuche ausgewertet werden. Zwölf von diesen siebzehn Probanden zeigten keine STH-Ausschüttung. Von den verbleibenden fünf STH-Antworten waren drei sehr fraglich, zwei eindeutig.

Im Vergleich zu anderen Untersuchungen muß gesagt werden, daß eine mögliche STH-Freisetzung eine mehrfache Applikation von Cerebrolysin^R voraussetzt. Dies sollte in weiteren Untersuchungen überprüft werden.

7 LITERATURVERZEICHNIS

1. Birkmayer, W.: Zur Klinik und Therapie der vegetativen Er-
schöpfungszustände. *Neuralmedizin* 1, 100 (1953)
2. Böhme, K.: Verstärken Hirnhydrolysate die Wirkung trizyklischer
Antidepressiva? *Münch. med. Wschr.* 117, Nr. 40, 1611 f. (1975)
3. Cheek, D.B., Hill, D.E.: Muscle and liver cell growth: role of
hormones and nutritional factors. *Fed. Proc.* 29, 1503 - 1509
(1970)
4. Endo, M.: Plasma growth hormone levels during hypoglycemia in
atypical psychosis. *Folia endocrin. jap.* 45, 1295 - 1296 (1970)
5. Fischer, E., Heller, B., Nachon, M., Spatz, H.: Therapy of
Depression by Phenylalanine. *Arzneim.-Forsch. (Drug Res.)*
25, Nr. 1, 132 (1975)
6. Ganong, W.F.: *Medizinische Physiologie*, Springer Verlag, Berlin,
Heidelberg, New York, S. 218, 380 (1971)
7. Glick, S.M., Roth, J., Yalow, R.S., Berson, S.A.: Immunoassay
of human growth hormone in plasma. *Nature (London)* 199,
784 - 787 (1963)
8. Glick, S.M., Goldsmith, S.: The physiology of growth hormone
secretion. In: *Growth Hormone*, ed. by: A. Pecile, E.E. Müller,
Intern. Congress Series 158, Excerpta Medica, Amsterdam,
84 - 88 (1968)
9. Gothe, M.: Therapie mit Cerebrolysin, einem parenteral applizierten
Organhydrolysat. *Zeitschrift f. Allgemeinmed.* 12, 588 - 589
(1974)
10. Harrer, G.: Zur Therapie mit Aminosäuren und Organhydrolysaten.
Die Medizinische 42, 1997 - 2001 (1959)

11. Harrer, G.: Ergebnisse mit einem Gehirnhydrolysat. Ärztliche Praxis 77, 3595 - 3596 (1972)
12. Harrer, G. et al.: Wirkweise und therapeutische Wirksamkeit eines Gehirnhydrolysats. Editio Cantor KG/Aulendorf i. Württ. Arzneimittel - Forsch. (Drug Res.) 22, 900 - 904 (1972)
13. Kaemmerer, E.: Zerebrale und neurovegetative Funktionsstörungen. Sonderdruck f. präklin. Geriatrie 12 (1974)
14. Kato, Y., Chihara, Y., Ohgo, S. and Imura, H.: Effekt of Nicotine on the secretion of Growth Hormone and Prolactin in Rats. Neuroendocrinology 16, 237 - 242 (1974)
15. Knauff, H.G., Gottstein, U., Miller, B.: Klin. Wschr. 42, 27 - 39 (1964)
16. Krammer, F.: Behandlung der allgemeinen zerebralen Leistungsschwäche mit Gehirnhydrolysaten im Rahmen von Bädernkuren mit der Schallerbacher Schwefeltherme. Der prakt. Arzt 148, 649 - 654 (1959, Wien)
17. Langer, G., Heinze, G., Reim, B. and Matussek, N.: Growth Hormone Response To-D-Amphetamine in Normal controls and in depressive Patients. Neuroscience letters 1, 185 - 189 (1975)
18. Lee, An-Shih: Therapeutische Erfahrungen mit Cerebrolysin. Der praktische Arzt, 279, 907 - 914 (1970, Wien)
19. Matussek, N.: Neuroendokrinologie der Depression. In: Tropon - Arzneimittel (Herausg.) "Das Ärztliche Gespräch". Symposium zum Stand der Depressionsforschung, 19. Nov. 76, Köln.
20. Müller, E.E.: Growth hormone and the regulation of Metabolism. In: Physiology Series one, Volume 5 ed. by: S.M. McCann, Butterworths London, University Press Baltimore, 161 - 163 (1974)

21. Praag van, H.M.: Biological Factors in the Diagnosis and Treatment of Depression. X.C.I.N.P. Kongress, 4. - 9. July 76, Quebec, Kanada
22. Quabbe, H.J., Schilling, E., Helge, H.: Pattern of growth hormone secretion during a 24 hour fast in normal adults. J. Clin. Endocrin. Metab. 26, 1173 - 1177 (1966)
23. Rabinowitz, D., Merimee, T.J., Nelson, K.J., Schultz, R.B., Burgess, J.A.: The influence of proteins and amino acids on growth hormone release in man. Proc. 1st Int. symp. on growth hormone. Excerpta medica, Amsterdam, 105 - 115 (1968)
24. Rick, W.: Klinische Chemie und Mikroskopie. Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York. 178 - 180 (1974)
25. Roth, J.: Hypocycemia: a potent stimulus to secretion of growth hormone. Science 140, 987 - 988 (1963)
26. Sachar, E.J., Roffwarg, H.P., Gruen, P.H., Altman, N. and Sassin, J.: Neuroendocrine Studies of Depressive Illness. Pharmakopsych. 9, 11 - 17 (1976)
27. Sandberg, H., Roman, L., Zavodnick, J., Kupers, N.: The effect of smoking on serum somatotropin, immuno reactive insulin and blood glucose levels of young adult males. J. Pharmacol. Exp. Ther. 184, 787 - 791 (1973)
28. Schalch, D.S., Reichlin, S.: Stress and Growth hormone release. Proc. 1st Int. Symp. on Growth Hormone, Excerpta medica, Amsterdam, 211 - 223 (1968)
29. Seiler, N.: Der Stoffwechsel im Zentralnervensystem. G. Thieme Verlag, Stuttgart (1966)
30. Sommer, H., Quandt, J.: Zur Wirkung eines Hirnhydrolysates auf zentral-nervöse Strukturen unter Berücksichtigung elektronen-

optischer Ergebnisse. Schweizer Archiv Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie, Band 112, Heft 2, 373 - 385 (1973)

31. Tausk, M.: Pharmakologie der Hormone. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 167 - 172 (1973)
32. Wanderka, H.A.: Aktivierung der Zerebralfunktion sowie Beeinflussung des Sozialverhaltens bei Alttieren unter der Applikation eines Hirnhydrolysates. Therapie Woche 25, 23; 3272 (1975)

Herrn Professor Dr. med. N. Matussek danke ich für die freundliche und hilfsbereite Unterstützung bei der Durchführung dieser Arbeit.

Ebenso möchte ich allen medizinisch-technischen Assistentinnen der Abteilung für Neurochemie danken, die an der Durchführung der Versuche beteiligt waren.

Diese Arbeit wurde zwischen Dezember 1975 und Januar 1977 in der Abteilung für Neurochemie der Psychiatrischen Klinik der Universität München durchgeführt.

LEBENS LAUF

Ich, Hans Michael Kuhn, wurde am 27.7.1950 als zweites Kind des praktischen Arztes Dr. med. Eugen Kuhn und seiner Ehefrau Eva, geb. Bergmann, in Eßlingen/Neckar geboren.

Meine Kindheit verbrachte ich in Wangen bei Göppingen, wo ich von 1957 bis 1961 die Grundschule besuchte. Von 1961 bis 1966 war ich Schüler des Neusprachlichen Gymnasiums in Göppingen.

Meine Familie zog im Januar 1966 nach Amberg/Opf., wo ich dann die restlichen vier Gymnasialjahre am Humanistischen Gymnasium absolvierte und 1970 die Reifeprüfung ablegte.

Von Oktober 1970 bis März 1971 war ich Soldat der Bundeswehr.

Im April 1971 begann ich das Medizinstudium in Frankfurt (Main). Dort bestand ich im Frühjahr 1972 die naturwissenschaftliche Vorprüfung. Nach drei vorklinischen Semestern in Frankfurt setzte ich mein Studium ab Wintersemester 1972 in München fort und absolvierte im Frühjahr 1974 die ärztliche Vorprüfung.

Nach dem Physikum folgten sechs klinische Semester in München, wo ich im Juni 1977 mein Studium der Humanmedizin mit dem Staatsexamen abschloß.

München, im Juli 1977

Hans Michael Kuhn

